**SCHEDA STUDI BANDO MULTI-ROUND DI FONDAZIONE TELETHON**

**VENETO**

**Il team guidato da Maria Pennuto dell’Università degli Studi di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM),** approfondirà la malattia di Kennedy, nota anche come atrofia muscolare spinale e bulbare (SBMA), una malattia neuromuscolare caratterizzata da debolezza muscolare, associata a difficoltà nella deambulazione e nella deglutizione. Oltre che con debolezza muscolare, la malattia si manifesta (in età adulta e in individui di sesso maschile) con contrazioni involontarie dei muscoli, crampi o tremori. La malattia è causata dall'espansione di un piccolo tratto composto da ripetizioni di un componente fondamentale delle proteine, cioè la glutammina (Q), in un fattore, il recettore degli androgeni (AR), che determina la produzione di un AR con un numero di Q troppo lungo. Questa mutazione colpisce quei neuroni che controllano il movimento volontario (motoneuroni) stimolando i muscoli scheletrici. Sia i motoneuroni sia i muscoli degenerano progressivamente con l’età. Questo studio si basa su un'idea emersa negli ultimi anni grazie alle analisi condotte in modelli di malattia, sia cellulari che animali, che mimano la malattia umana. Il gruppo di ricerca ha scoperto che l'AR mutato provoca danni al DNA, la molecola chiave che immagazzina le nostre informazioni genetiche, inducendo così un invecchiamento precoce delle cellule. L’obiettivo di questa ricerca è studiare l’attivazione di questi processi, chiarire come e perché vengono attivati e testare l’efficacia di farmaci già in uso per il cancro alla prostata (causato anch’esso da mutazioni dell’AR) per lo sviluppo di potenziali approcci terapeutici per le persone con malattia di Kennedy.

**Milena Bellin dell’Università di Padova** guiderà un gruppo di ricerca che approfondirà le malattie ereditarie del cuore, una causa frequente di morte in tutto il mondo e sono dovute a piccoli errori nella sequenza del DNA, l'informazione genetica delle nostre cellule. Recentemente il gruppo ha scoperto una forma rara di queste malattie che causa sia danni ai reni che al cuore, chiamata cardiomiopatia RRAGD. Al momento non ci sono cure per questa malattia e non ci sono modelli che ci permettano di studiarla in laboratorio. Grazie alla donazione di alcuni pazienti, sono state raccolte le loro cellule della pelle e da queste generate cellule pluripotenti. Le cellule pluripotenti di questi pazienti saranno utilizzate per costruire dei "mini-cuori": piccole sfere che si contraggono e che contengono l'informazione genetica dei pazienti. Questi "mini-cuori" saranno utili a studiare come si sviluppa la malattia, per comprendere se tutte le cellule del cuore (muscolo, vasi, e cellule di supporto) sono malate e, infine, per testare farmaci che possano prevenire o curare la malattia. Questo ci permetterà di comprendere meglio non solo questa malattia, ma anche altre che hanno un meccanismo di sviluppo simile. I farmaci che verranno testati potrebbero risultare utili anche per curare i reni o altre malattie simili del cuore.

**Martina Calore dell’Università di Padova,** con il suo gruppo, studierà la cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro (ARVC), una cardiomiopatia degenerativa a eredità autosomica dominante. L'impianto di un defibrillatore cardiaco è la strategia più efficace; tuttavia, dovrebbe essere riservata a pazienti selezionati dopo un'accurata stratificazione del rischio, visto l'elevato tasso di complicanze, i costi e il significativo impatto psicologico di tale terapia. Altre terapie sono palliative e mirano ad alleviare i sintomi e a prevenire la progressione della malattia. Il presente progetto mira a testare l'efficacia di un approccio terapeutico basato su vettori adenovirali (AAV) in modelli preclinici di ARVC in due piattaforme complementari, entrambe portatrici della stessa mutazione riscontrata in un paziente affetto. Microtessuti cardiaci 3D in vitro verranno utilizzati per valutare l'efficacia del trattamento in un contesto in vivo. Nel complesso, i risultati attesi hanno il potenziale per sviluppare un trattamento efficace per l'ARVC e fornire un prezioso beneficio ai pazienti affetti.

**Mario Bortolozzi dell’Università degli Studi di Padova e Istituto Veneto di Medicina Molecolare (VIMM),** con il suo team, studierà la malattia di Charcot-Marie-Tooth legata al cromosoma X (CMT1X), una neuropatia sensitivo-motoria che colpisce i nervi del sistema nervoso periferico. La malattia esordisce durante l’infanzia con debolezza e atrofia (riduzione di volume) dei muscoli, soprattutto nelle gambe e nelle mani, e ridotta sensibilità a livello delle estremità. La proteina connessina 32 (Cx32), il cui gene si trova nel cromosoma X, è di fondamentale importanza nel sistema nervoso periferico in quanto le sue mutazioni causano la CMT1X. Nonostante il considerevole numero di studi focalizzati sulle proprietà della Cx32, i meccanismi molecolari alla base della malattia non sono ancora stati chiariti e non è disponibile una cura. Questo studio ha il duplice scopo di identificare un difetto comune alle diverse mutazioni della Cx32 e di sviluppare strumenti e metodologie che permettano di verificare l’efficacia di molecole potenzialmente terapeutiche. Tali metodologie includono la microscopia crioelettronica, una tecnica recentemente premiata col Nobel, e le simulazioni al computer di dinamica molecolare della Cx32.

**Valentina Poletti dell’Università di Padova,** con il suo gruppo, approfondirà lo studio di una malattia da accumulo lisosomiale da carenza di enzima β-galattosidasi, chiamata Gangliosidosi GM1.La terapia genica ex vivo si basa sul trasferimento genico in cellule staminali ematopoietiche (CSE) per la cura di una malattia genetica. Le CSE vengono raccolte, geneticamente modificate con l’inserimento del gene terapeutico e re-infuse (trapianto autologo di CSE) nel paziente precedentemente condizionato. In seguito, esse ripopolano i tessuti del paziente rilasciando l’enzima terapeutico. Questo tipo di terapia genica è approvata in Europa e negli USA anche per il trattamento di alcune malattie da accumulo lisosomiale. L'obiettivo di questo progetto è lo sviluppo di una terapia genica per la gangliosidosi GM1, una malattia da accumulo lisosomiale causata dalla carenza dell’enzima β-galattosidasi. L’approccio si basa sulla progettazione ad hoc di una versione iperfunzionale dell’enzima, trasferito alle CSE tramite un vettore lentivirale di ultima generazione. Dopo il trapianto, le CSE geneticamente modificate saranno in grado di produrre e rilasciare l’enzima terapeutico nel sangue e nei tessuti, rendendolo disponibile a tutte le cellule del corpo, che potranno così beneficiare di una correzione indiretta. In questo progetto verrà valutata l'efficacia e la sicurezza di questa terapia in cellule di pazienti e organoidi cerebrali. L’utilizzo di un enzima terapeutico potenziato potrebbe garantire maggior efficacia anche a una dose minore di vettore, con grande vantaggio in termini di sicurezza, costo e fattibilità. In caso di successo, questo progetto potrebbe rappresentare un primo passo verso lo sviluppo di una terapia efficace per la GM1, ed essere un modello per lo sviluppo di terapie efficaci per altre malattie genetiche letali e orfane di cura.